INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19

ATUALIZAÇÃO DE 08 DE ABRIL DE 2020

– 10 ESTUDOS ENCONTRADOS –

HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR (HBPM)

ENSAIO CLÍNICO NÃO RANDOMIZADO

O período de hospitalização foi igual nos dois grupos. O estudo descreve que a HBPM pode melhorar a disfunção da coagulação de pacientes com COVID-19 e possui efeitos anti-inflamatórios na redução da IL-6 e no aumento da % de linfócitos, que podem ser usados como um potencial medicamento terapêutico para o tratamento da COVID-19.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com o "JBI Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies (non-randomized experimental studies), (07/09), o estudo tem boa qualidade metodológica, pois define com clareza as variáveis estudadas, os participantes dos grupos comparados (intervençao e controle) possuiam as mesmas características clínicas e parâmetros bioquímicos, e todos eles receberam o mesmo tratamento padrão (mesmos medicamentos e mesmo cuidado clínico), excetuando-se a intervenção de interesse (uso da HBPM), os desfechos foram medidos de maneira igual entre os grupos, de forma confiável, e os dados foram analizados por método estatístico apropriado.

MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS

SÉRIE DE CASOS

Baseado em observação dos sintomas leves de pacientes diagnosticados com COVID-19, sugere-se o uso de medicamento homeopático "gênio pandêmico" que podem ser usados para os sintomas leves da doença, que inclui: Arsenicum album, Bryonia alba, China officinalis, Chininum arsenicosum e Phosphorus. Não menciona posologia ou tempo de tratamento.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Trata-se de um estudo preliminar, que observou sintomas de 27 pacientes e propõe a adoção desse medicamento de "gênio pandêmico", mas cujos próprios autores reconhecem a limitação e necessidade de realização de estudo caso-controle.

MEDICAMENTOS DIVERSOS

REVISÃO SISTEMATIZADA DA LITERATURA (NÃO SISTEMÁTICA)

Os dados disponíveis não são suficientes para sugerir ainda qualquer tratamento eficaz para erradicação do COVID-19, que possa ser utilizado em nível clínico. Ressalta que a motivação para se utilizar fármacos antivirais é obvia, por se tratar de uma doença viral. Contudo, alerta que o uso de antimaláricos, como cloroquina e hidroxicloroquina, devem ser embasados por estudos clínicos, muitos ainda em andamento. Por fim, ressalta os efeitos tóxicos que esses fármacos podem apresentar, sugerindo que a hidroxicloroquina parece ser menos tóxica que a cloroquina.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Avaliação pela ferramenta AMSTAR 2 (03/16): Trata-se de uma revisão de literatura com baixa qualidade, que apresentou uma série de estudos, de vários tipos, conduzidos com fármacos para o tratamento do COVID-19. Muitos desses fármacos já estão sendo utilizados em ensaios clínicos mais robustos no Brasil, como o lopinavir/ritonavir, remdesivir, hidroxicloroquina + azitromicina, cloroquina, etc.

VACINA

REVISÃO NÃO SISTEMÁTICA

Os autores listam alguns estudos que tentam desenvolver vacinas contra SARS e MERS. A maioria destes estudos tem a proteína-S como o alvo principal e por isso, os autores acreditam que deva ser o ponto de partida para desenvolvimento de vacinas para Covid-19.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Trata-se de um artigo de revisão de literatura que sugere um ponto de partida para o desenvolvimento de vacina contra Sars-Cov-2. Apesar da importância, é um artigo “velho”, já que a data de publicação é 28 de fevereiro. A avaliação de acordo com a ferramenta AMSTAR é 0/16. O artigo não apresenta metodologia.

ANTIVIRAIS: REMDESIVIR, CHLOROQUINE, HYDROXYCHLOROQUINE, LPV/R, RIBAVIRIN, NITAZOXANIDE E NELNEVIR. IMUNOMODULADORES: INTERFERON ALFA, BARICINIB, TOCILIZUMAB, TERAPIA DE PLASMA CONVALESCENTE E CORTICOSTERÓIDEA

REVISÃO NÃO SISTEMÁTICA

Os autores apresentam para os medicamentos citados o uso terapêutico, mecanismo de ação, justificativa para uso deste no tratamento de Covid-19, dosagem e farmacocinética, efeitos adversos e considerações sobre a administração destes fármacos.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

O artigo não apresenta metodologia (AMSTAR 0/16), mas os achados são muito significativos para direcionamento do tratamento de Covid-19 com os medicamentos listados.

REPOSICIONAMENTO DE DROGAS PARA TRATAMENTO DA COVID-19

MODELAGEM MATEMÁTICA

Foram identificadas 10 possíveis drogas para tratamento da COVID-19 com atividade inibidoras de proteases, utilizando Machine Learning (ML), a saber: Saquinavir, Atazanavir, Indinavir, Lopinavir, Tipranavir, Amprenavir, Fosamprenavir, Ritonavir, Darunavir e Paritaprevir. Considerando outros critérios de seleção, Saquinavir se mostrou com medicamento mais eficaz.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

A acurácia da predição foi de 73%. No entanto, outros estudos devem ser conduzidos para aprofundar os resultados.

REMDESIVIR, LOPINAVIR, RITONAVIR, EMETINE, HOMOHARRINGTONINE

ESTUDO *IN VITRO*

O estudo confirma, in vitro, a atividade antiviral de quatro compostos que foram relatados como inibidores de replicação do SARS-CoV-2 e de outros coronavírus. Os resultados do estudo sugerem que as combinações de terapias ajudam a reduzir a concentração efetiva contra o SARS-CoV-2 a partir de uma concentração plasmática terapêutica máxima.Remdesivir, Lopinavir, Homoharringtonine e o dicloridrato de emetina inibem a replicação de SARS-CoV-2. Observou-se o efeito antiviral do Lopinavir, mas não do Ritonavir contra SARS-CoV-2 *in vitro*.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

O autor faz referência de seus resultados in vitro com resultados parciais de estudos clínicos os quais ainda não respondem perguntas sobre eficácia e segurança da molécula estudada.

DURANAVIR

ESTUDO *IN VITRO*

Estudo in vitro, utilizando células Caco-2 (células de carcinoma de cólon humano imortalizadas) que testou o uso do Darunavir (DRV - medicamento usado no HIV) como inibidor da replicação viral do COVID-19. O Remdesivir foi usado como controle positivo. Foram testadas ambas as drogas nas concentrações de 0.02 µM a 100 µM. O DRV não possui nenhuma atividade antiviral sobre COVID-19.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Estudo in vitro, porém pode-se descartar o teste do Darunavir em ensaios pré-clínicos, uma vez que não houve ação antiviral sobre o COVID-19.

HIDROXICLOROQUINA

COMUNICADO À OPINIÃO PÚBLICA

Os autores ressaltam que: 1- a hidroxicloroquina não está isenta de efeitos adversos, dentre os quais a toxicidade ocular, que pode causar declínio visual irreversível. 2- Embora alguns resultados preliminares sugiram potenciais efeitos benéficos, vários ensaios clínicos ainda estão em andamento para avaliar a real eficácia e segurança deste medicamento em relação à infecção por COVID-19. 3- Atenção ao uso em altas doses nos protocolos clínicos e de gerenciamento de infecções respiratórias pelo COVID-19. 4- Informam que o uso será regulado exclusivamente pelo MS do Paraguai.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não foram apresentadas ou mencionadas a metodologia e as referências para elaboração do Comunicado. Contudo, o documento traz a visão de como outros países estão enfrentando a questão do uso da Hidroxicloroquina. São, portanto, informações importantes que devem ser levadas em consideração ao se utilizar tal fármaco, seja em ensaios clínicos ou na prática clínica de manejo dos pacientes com COVID-19.

Brionya alba, *Rhus toxicodendron*, *Nux vomica*, *Arsenicum album*, *Opium* sp., *Phosphorus* sp. e *Carbo vegetabilis*

PROTOCOLO DE PESQUISA CLÍNICA

Os autores apontam alguns medicamentos homeopáticos para tratamento sintomático de Covid-19. Casos leves: Brionya alba, Rhus toxicodendron, Nux vomica e Arsenicum album; Casos grave: Brionya alba, Arsenicum album, Opium sp. e Nux vomica; Estado crítico: Phosphorus sp., Brionya alba, Arsenicum album e Carbo vegetabilis.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Este protocolo tem como objetivo exemplificar a elaboração de um projeto de pesquisa para avaliação de medicamentos homeopáticos. Ainda não existem relatos da utilização dos medicamentos citados aqui para tratamento de Covid-19.

REFERÊNCIAS

1. Chen Shi, Cong Wang, Hanxiang Wang, Chao Yang, Fei Cai, Fang Zeng, Fang Cheng, Yihui Liu, Taotao Zhou, Bin Deng, Jinping Li, Yu Zhang. **The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe covid-19 patients: a retrospective clinical** study.medRxiv 2020.03.28.20046144;
doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.28.20046144

2. Dolce Filho, R.; Nechar, R. C; Ribeiro Filho, A. **Estudo Preliminar de Sintomas e Medicamentos Prevalentes do "Gênio Pandêmico" da Pandemia de Covid-19 no Brasil**. Associação Médica Homeopática Brasileira. Link disponível em:
https://amhb.org.br/wp-content/uploads/2020/04/Estudo-Preliminar-do-Ge%CC%82nio-Epide%CC%82mico-capa-e-timbre-AMHB.pdf

3. Md Insiat Islam Rabby. Current Drugs with Potential for Treatment of COVID-19: A Literature Review. J Pharm Pharm Sci (www.cspsCanada.org) 23, 58- 64, 2020

4. Wang N, Shang J, Jiang S and Du L (2020) Subunit Vaccines Against Emerging Pathogenic Human Coronaviruses. Front. Microbiol. 11:298.
Doi: 10.3389/fmicb.2020.00298

5. Barlow A, Landolf KM, Barlow B, Yeung SYA, Heavner JJ, Claassen CW, Heavner MS. Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. Pharmacotherapy. 07 April 2020
https://doi.org/10.1002/phar.2398

6. Mahapatra S, Nath P, Chatterjee M, Das N, Kalita D, Roy P, et al. Repurposing Therapeutics for COVID-19: Rapid Prediction of Commercially available drugs through Machine Learning and Docking. medRxiv. 1o de janeiro de 2020;2020.04.05.20054254.

7. Choy, K.-T., Yin-Lam Wong, A., Kaewpreedee, P., Sia, S.-F., Chen, D., Yan, Hui, K.P., Wing Chu, D.K., Wai Chan, M.C., Pak-Hang Cheung, P., Huang, X., Peiris, M., Yen, H.-L.,**Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro**, Antiviral Research,
https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104786.

8. Sandra De Meyer, S.; Bojkova, D.; Cinatl, J.; Van Damme, E.; Buyck, C.; Loock, M. V.; Woodfall, B.; Ciesek S. **Lack of Antiviral Activity of Darunavir against SARS-CoV-2** . medRxiv preprint
doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.03.20052548

9. Asunciòn; SPO; Marzo 2020. 1p p. Comunicado a la opinión pública uso de Hidroxicloroquina / Public opinion on the use of Hydroxychloroquine. Sociedad paraguaya de Oftalmologia. Monography in Spanish | LILACS (Americas), BDNPAR | ID: biblio-1053244, 2020.

10. Texeira MZ. Protocolo de pesquisa clínica para avaliar a eficácia e a segurança de medicamento homeopático individualizado no tratamento e na prevenção da epidemia de Covid-19. São Paulo; AMHB;APH; mar. 2020. 62 p.
Doi: 10.13140/RG.2.2.26359.37281/3

APÊNDICE 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados entre 7 e 8 de abril de 2020.

Nº	Nº de registro/País	Classe terapêutica	Intervenção (grupos)	Controle	Status	Data de registro	Financiamento
1	NCT04337996/ França	Teste de diagnóstico	PCR Teste Rápido de Orientação Diagnóstica (RODT) antigênico Teste rápido sorológico	Não se aplica	Ainda não recrutando	8 de abril de 2020	Tourcoing Hospital
2	NCT04338347/ EUA	Terapia celular	Células derivadas de cardiosfera alogênicas CAP-1002	Sem comparador	Disponível	8 de abril de 2020	Capricor Inc.
3	NCT04338074/ EUA	Antifibrinoliticos	Ácido tranexâmico	Placebo	Ainda não recrutando	8 de abril de 2020	University of Alabama at Birmingham
4	NCT04338828/ EUA	Vasodilatador pulmonar	Gás de óxido nítrico	Oxigênio inalado suplementar	Ainda não recrutando	8 de abril de 2020	Massachusetts General Hospital Department of Anesthesia, Critical Care and Pain Medicine (DACCPM) Massachusetts General Hospital
5	NCT04338360/ EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente	Sem comparador	Disponível	8 de abril de 2020	Mayo Clinic

APÊNDICE 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados entre 7 e 8 de abril de 2020.

Nº	Nº de registro/País	Classe terapêutica	Intervenção (grupos)	Controle	Status	Data de registro	Financiamento
6	NCT04338958/ Alemanha	Antineoplásico	Ruxolitinib	Sem comparador	Ainda não recrutando	8 de abril de 2020	Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus
7	NCT04338126/ EUA	Antifibrinoliticos	Ácido tranexâmico	Placebo	Ainda não recrutando	8 de abril de 2020	University of Alabama at Birmingham
8	NCT04338698/ Paquistão	Diversos	Hidroxicloroquina	Azitromicina Oseltamivir Hidroxicloroquina + azitromicina Hidroxicloroquina + oseltamivir Oseltamivir + azitromicina Hidroxicloroquina + oseltamivir + azitromicina Sem comparador	Ainda não recrutando	8 de abril de 2020	Shehnoor Azhar
9	NCT04338568/ Bélgica	Teste de diagnóstico	Ultrasom de pulmão	Comparação entre observadores	Ainda não recrutando	8 de abril de 2020	Hasselt University Ziekenhuis Oost-Limburg

APÊNDICE 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados entre 7 e 8 de abril de 2020.

Nº	Nº de registro/País	Classe terapêutica	Intervenção (grupos)	Controle	Status	Data de registro	Financiamento
10	NCT04338009/ EUA	Anti-hipertensivos	Permanecer no uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) e de bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA)	Descontinuar o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) e de bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA)	Ainda não recrutando	8 de abril de 2020	University of Pennsylvania
11	NCT04337788/ França	Telemedicina	Aplicativos de telessaúde	Tratamento de rotina	Ainda não recrutando	8 de abril de 2020	University Hospital, Limoges
12	NCT04338906/ Alemanha	Inibidor de serina protease (pode ter atividade antiviral)	Camostat + Hidroxicloroquina	Placebo + hidroxicloroquina	Ainda não recrutando	8 de abril de 2020	Heinrich-Heine University, Duesseldorf
13	NCT04337918/ Canadá	Solução para profilaxia	Solução de liberação de óxido nítrico (NORS)	Precauções padrão	Ainda não recrutando	8 de abril de 2020	Sanotize Research and Development corp.

ELABORAÇÃO:

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos. Ministério da Saúde. Informe diário COVID-19 (8 de abril de 2020). 2020.

Equipe técnica: Cecilia Menezes Farinasso; Douglas de Almeida Rocha; Felipe Nunes Bonifácio; Gabriel Antônio Rezende de Paula; Glícia Pinheiro Bezerra; Junia Carolina Rebelo Dos Santos Silva; Livia Carla Vinhal Frutuoso.

Coordenadora de Evidências e Informações Estratégicas em Gestão em Saúde: Daniela Fortunato Rego.

Diretora de Ciência e Tecnologia: Camile Giaretta Sachetti.